

DODATEK I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Diprosalic 0,5 mg/30 mg v 1 g mazilo

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 g mazila vsebuje 0.5 mg betametazona, kar ustreza 0,64 mg betametazondipropionata in 30 mg salicilne kisline.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

mazilo

Mazilo je bele do umazano bele barve, motno in brez delcev.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Diprosalic mazilo učinkuje antiinflamatorno (zdрави vnetja), antipruritično (zdрави srbečico), proti alergijam in keratolitično. Uporabljamo ga lokalno za zdravljenje subakutnih in kroničnih hiperkeratotičnih in suhih dermatoz, ki zahtevajo lokalno zdravljenje s kortikosteroidi kot so:

- psoriza,
- atopični in kronični dermatitis,
- nevrodermatitis (lichen simplex chronicum),
- lichen planus,
- ekcemi (vključno z numularnim ekcemom in ekcematoznim dermatitisom),
- dishidroza (pompholyx),
- kožna seboreja na glavi,
- ichthiosis vulgaris in druge ihtiotične bolezni.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odrasli:

Nanesite tanko plast zdravila Diprosalic mazilo na prizadeti predel in ga nežno vtrite v kožo, običajno dvakrat na dan (zjutraj in zvečer) oz. po navodilih vašega zdravnika. Zdravljenega predela ne povijajte s povojem ali s čim drugim, razen če vam tako naroči zdravnik. Po uporabi tega zdravila si umijte roke. Pri nekaterih bolnikih lahko dosežete ustrezno vzdrževalno terapijo tudi z manj pogostim nanašanjem zdravila.

Zdravilo Diprosalic mazilo je namenjeno uporabi na neporaščenih delih kože.

Otroci:

Podatkov o uporabi pri otrocih ni na voljo, zato se uporaba tega zdravila pri otrocih ne priporoča.

4.3 Kontraindikacije

preobčutljivost na zdravilni učinkovini betametazondipropionat ali salicilno kislino ali katero koli pomožno snov navedenov poglavju 6.1.

- kjer ne predpisujemo kortikosteroidnih zdravil:

- akne
- rosaceae
- kožni ulkusi
- virusne in glivične infekcije.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Znano je, da se kortikosteroidna zdravila absorbirajo skozi kožo. Zato lahko pride po dolgotrajnem zdravljenju ali po nanašanju na obsežnejše površine do sistemskih kortikosteroidnih učinkov.

Če uporaba mazila povzroči iritacijo ali senzibilizacijo, je treba zdravljenje prekiniti.

Potrebna je pazljivost pri uporabi pod okluzijskim povojem.

Zdravilo Diprosalic mazilo ni namenjeno oftalmološki uporabi zato, ga ne smemo nanašati na oči ali v njihovo bližino.

Med dolgotrajnim zdravljenjem priporočamo občasno prekinitve uporabe.

Bakterijske in glivične okužbe moramo zdraviti z antibiotiki oz. antimikotiki. Previdnost je potrebna tudi pri dolgotrajnem zdravljenju na večjih površinah, zlasti na občutljivih mestih. Takrat moramo zdravljenje začasno prekiniti, in sicer vedno, kadar povzroča salicilna kislina močno izsušitev, povečano preobčutljivost ali neželen prhljaj. Pri dolgotrajnem zdravljenju priporočamo postopno prekinitve.

Previdnost je potrebna tudi pri bolnikih z bronhialno astmo oz. drugimi alergičnimi reakcijami zaradi večje verjetnosti preobčutljivosti na salicilate.

Uporaba v pediatriji:

Pediatrični bolniki so lahko bolj občutljivi od odraslih bolnikov na supresijo hipotalamo-hipofizno-adrenalne (HPA) osi pri uporabi lokalnih kortikosteroidov in na učinke eksogenih kortikosteroidov, ker je absorpcija pri njih večja zaradi večjega razmerja med površino kože in telesno maso.

Pri otrocih, ki so prejeli lokalne kortikosteroide, so poročali o supresiji hipotalamo-hipofizno-adrenalne osi, Cushingovem sindromu, zastoju linearne rasti, zapoznelem pridobivanju telesne mase in intrakranialni hipertenziji. Znaki supresije nadledvične žleze pri otrocih so nizka koncentracija kortizola v plazmi in neodzivnost na stimulacijo z ACTH. Znaki intrakranialne hipertenzije so izbočena fontanela, glavobol in obojestranski edem papile.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Upoštevati je potrebno možnost okrepljenih učinkov ob sočasnem jemanju sistemskih kortikosteroidov.

4.6 Nosečnost in dojenje

Ker varnosti uporabe lokalnih kortikosteroidov pri nosečih ženskah še niso ugotovili, smete zdravila iz te skupine predpisati v času nosečnosti le, če pričakovana korist zdravljenja matere upraviči morebitno tveganje za plod. Pri nosečih ženskah ne smete v veliki meri predpisovati zdravil iz te skupine v večji količini ali za daljši čas.

Ker ni znano, ali lahko lokalna uporaba kortikosteroidov vodi do zadostne sistemske absorpcije zdravila za prehajanje zdravila v materino mleko v merljivih količinah, se morate odločiti, ali naj mati preneha dojit ali pa uporabljati zdravilo, upoštevajoč pomembnost zdravila za mater.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo je namenjeno le zunanji uporabi in ni znano, da bi vplivalo na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Pogostnost poročanja morebitnih neželenih sopojavnov za zdravilo Diprosalic mazilo zelo pogosti (> 1/10); pogosti (> 1/100, <1/10), občasni (> 1/1000, < 1/100), redki (> 1/10.000, < 1/1000); zelo redki (< 1/10.000) Neznana pogostnost: pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti	
Infekcijske in parazitske bolezni: neznana pogostnost	sekundarne okužbe
Bolezni kože in podkožja: neznana pogostnost	pekoč občutek, srbenje, draženje, suha koža, folikulitis, hipertrichoza, aknam podobni izpuščaji, hipopigmentacija, teleangiektazije, perioralni dermatitis, alergijski kontaktni dermatitis, maceracija kože*, atrofija kože*, strije*, miliaria*

*Označeni neželeni učinki so lahko bolj pogosti pri uporabi okluzivnega povoja.

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi: Prekomerna ali daljša lokalna uporaba kortikosteroidov lahko povzroči supresijo delovanja hipofize in nadledvične žleze, kar vodi do sekundarne suprarenalne insuficience in povzroči znake hiperkorticismza, vključno s Cushingovo boleznijo.

Prekomerna in daljša uporaba zdravil, ki vsebujejo salicilno kislino, lahko povzroči simptome salicilizma.

Zdravljenje: Indicirano je ustrezno simptomatsko zdravljenje. Akutni simptomi hiperkorticismza so običajno reverzibilni. Po potrebi zdravite motnje ravnovesja elektrolitov. V primeru kronične toksičnosti svetujemo počasno ukinitve kortikosteroidov.

Zdravljenje salicilizma je simptomatsko. Čim prej je potrebno iz telesa odstraniti salicilate. Uporabite peroralno raztopino sode bikarbone za alkaliziranje urina in za pospešitev diureze.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: kortikosteroidi z močnim učinkom, druge kombinacije, oznaka ATC: D07XC01

Diprosalic mazilo vsebuje zdravilno učinkovino betametazon v obliki dipropionata. Betametazondipropionat je sintetični fluoriran kortikosteroid za dermatološko uporabo. Je potenten glukokortikoid z neznatnim mineralokortikoidnim učinkom. Zelo velika je njegova antiinflamatorna aktivnost. Kortikosteroidi zmanjšujejo sintezo, sproščanje in aktivnost kemičnih mediatorjev vnetja in migracijo levkocitov in makrofagov, vazokonstriktorski učinek zmanjšuje edem, eritem, pruritus in bolečino.

Zdravilo Diprosalic mazilo vsebuje zdravilno učinkovino salicilno kislino, ki učinkuje keratolitično, in protiglivično

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Absorpcija kortikosteroida skozi kožo je transepidermalna.

Znano je da je odvisna od več dejavnikov. Zelo pomembno je mesto nanosa - na skrotalni regiji je penetracija kortikosteroida največja (36%), najmanjša pa je na kolenih, komolcih, dlaneh in podplatih (1%). Ob tem pa ima pomembno vlogo še okvara kože oziroma intenzivnost in eksudativnost vnetja in morebitna okluzija.

Študije pri podganah so pokazale, da je dermalna absorpcija betametazondipropionata pri živalih, pri katerih je bil odstranjen stratum corneum kože, večja kot pri tistih z zdravo kožo. Dermalno absorpcijo betametazondipropionata pri človeku so ovrednotili z uporabo vazokonstriktorskega testa in s kvantifikacijo zdravila s pomočjo samolepilnega traku. Največji učinek poblebitve kože so opazili pri 0,06% formulaciji BMDP s časom aplikacije ≥ 2 uri, preden so odvečno zdravilo odstranili z bombažno gazo. Največji farmakodinamični odziv pa so opazili približno 6 do 8 ur po uporabi zdravila, medtem ko je največji privzem zdravila v kožo nastopil 2 uri po odmerku. 24-urna poblebitvev kože po aplikaciji zdravila je bila dvakrat manjša od največje poblebitve.

Dermalno absorpcijo salicilne kisline so ocenili pri uporabi formulacij mazil, ki vsebujejo po 5 % ali 10 % salicilne kisline, na hrbtu zdravih preiskovancev ter 2 % salicilne kisline v kremni in hidroalkoholni formulaciji na obrazu zdravih preiskovancev. Pri uporabi formulacij v obliki mazil na hrbtu preiskovancev sta bili srednji vrednosti odstotka absorbiranega odmerka 25 % (5 %) in 20 % (10 %). Ko so na normalno kožo obraza nanесли hidroalkoholni in kremni vehikel, je bila dobljena vrednost relativne biološke uporabnosti glede na stopnjo izpostavljenosti pri odmerku 81 mg aspirina ocenjena na 58 % oz. 44 %, po lokalni uporabi hidroalkoholnega vehikla (z 27 mg salicilne kisline) pa je vrednost izpostavljenosti salicilatu v plazmi (AUC) znašala približno 20 % izpostavljenosti, dobljene po peroralni uporabi 81 mg aspirina. Največja plazemska koncentracija T_{max} je bila dosežena 7 oz. 10 ur po dermalni uporabi formulacije v obliki mazila. Po peroralnem odmerjanju raztopine s 600 mg natrijevega salicilata se je absorbirani salicilat izločal iz plazme s srednjo vrednostjo očistka približno 28,6 ml/min.

Porazdelitev

Betametazondipropionat: Po intravenski uporabi zdravila pri podganah in miših ter brejih podganah in miših so opazili hitro in obsežno porazdelitev ³H-BMDP-u sorodnih spojin po tkivih, vključno s tkivi ploda. Pri brejih podganah, ki so prejele intravenski odmerek BMDP, so opazili porazdelitev BMDP in njegovih presnovkov (betametazon 17-propionata, betametazona, 6β-hidroksibetametazon 17-propionata, 6β-hidroksibetametazona) v možgane breje samice ter v plazmo in možgane ploda.

Salicilat se v celoti veže na albumin, zato se obseg njegove vezave na beljakovine spreminja s koncentracijo albuminov. Pri zdravih mladih osebah je bila stopnja vezave zdravila na

beljakovine 80,4 %, pri starostnikih pa 69 %. Salicilna kislina zlahka prehaja skozi posteljico in se porazdeli tudi v materino mleko.

Presnova

Betametazondipropionat: Kot presnovka pri ljudeh so po dajanju betametazondipropionata v telesu ugotovili betametazon 17-propionat in betametazon. Po intravenskem dajanju betametazondipropionata podganam, kuncem in brejim podganam so kot presnovke pri obeh živalskih vrstah ugotovili betametazon 17-propionat, betametazon, hidroksibetametazon 17-propionat in 6β-hidroksibetametazon. Za nastanek betametazon 17-propionata in betametazona so odgovorne karboksijesteraze.

Salicilna kislina se presnovi do salicilacil glukuronida, salicilfenol glukuronida, salicilurične kisline, gentisične kisline in gentizurične kisline, pri čemer je salicilurična kislina glavni presnovek v plazmi in glavni presnovek, ki se izloča s sečem. Po zaužitju peroralnega odmerka 600 mg natrijevega salicilata so znašale vrednosti C_{max} za salicilat od 41,6 do 81,1 μg/ml, za salicilurično kislino pa od 1,61 do 4,77 μg/ml.

Izločanje

Betametazondipropionat: Po intramuskularnem injiciranju betametazondipropionata pri ljudeh so v seču našli med 48,2 in 55,7 % z zdravilom povezanih spojin.

Salicilna kislina in njeni presnovki se izločajo predvsem s sečem. Pri peroralni uporabi 600 mg natrijevega salicilata so v seču našli med 76 % in 106 % zaužitega odmerka. V seč se je izločilo od 0,2 % do 12,7 % odmerka salicilata in od 62,9 % do 90,1% salicilurične kisline. Srednje vrednosti razpolovne dobe salicilata v plazmi so bile od 5,83 do 8,06 ur, kar je posledica razlik v hitrosti absorpcije med posameznimi oblikami.

Srednja vrednost razpolovne dobe salicilata po njegovi peroralni uporabi v obliki acetilsalicilne kisline je 2,6 ure, kar pomeni, da je absorpcija lokalno uporabljene acetilsalicilne kisline korak, ki omejuje hitrost izločanja salicilata.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Lokalno uporabljen betametazondipropionat je učinkovito zmanjšal vnetje, ki so ga eksperimentalno povzročili pri laboratorijskih živalih z injiciranjem ricinovega olja, jajčnega albumina ali kaolina. Sistemski farmakološki učinki betametazondipropionata so bili enaki, kot jih pričakujemo pri laboratorijskih živalih, zdravljenih z glukokortikoidi (npr. eozinopenija, involucija timusa).

Študije večkratnih odmerkov, v katerih so betametazondipropionat uporabljali lokalno ali parenteralno en teden do eno leto pri podganah, miših, budrah, kuncih, psih in/ali opicah, niso pokazali nikakršne neobičajne toksičnosti za organe. Pri sistemski uporabi betametazondipropionata pri glodalcih je imel le-ta teratogene učinke, ki so značilni tudi za druge kortikosteroide.

Trenutno ni na voljo nekliničnih podatkov o kombinaciji betametazondipropionata in salicilne kisline (t.j. zdravilu Diprosalic). Neklinične študije so bile opravljene z obema posameznima zdravilnima za ugotavljanje lokalnega prenašanja, genotoksičnosti in/ali vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja. Te študije so pokazale, da nobena od omenjenih zdravilnih učinkovin ne pomeni posebnega tveganja za človeka.

Dolgoročne študije pri živalih za ovrednotenje kancerogenosti betametazondipropionata niso bile opravljene.

Po lokalni uporabi betametazondipropionata ni bilo nobenih neželenih lokalnih toksičnih učinkov.

Rezultati testiranja betametazondipropionata s testom mutagenosti pri bakterijah (*Salmonella typhimurium* in *Escherichia coli*) ter s testom mutagenosti za sesalske celice (CHO/HGPRT) so bili negativni, pozitiven pa je bil rezultat testa kromosomskih aberacij v človeških limfocitih *in vitro* in neodločen rezultat mikronukleusnega testa na mišjem kostnem mozgu *in vivo*. Ta vzorec odziva je podoben kot pri deksametazonu in hidrokortizonu.

Kakor so opazili tudi pri drugih glukokortikoidih, je bil betametazondipropionat fetotoksičen (t.j. povzročil je povečano incidenco resorpcije ploda) in teratogen pri kuncih, ko so ga dajali intramuskularno v odmerkih 0,015, 0,05 in 1,0 mg/kg. Med ugotovljenimi prirojenimi anomalijami so bili umbilikalna hernija (0,015 in 0,05 mg/kg), cefalokela in volčje žrelo (0,05 mg/kg), povečano incidenco resorpcij ploda pa so opazili pri vseh velikostih odmerka. Pri miših intramuskularni odmerek do 33 mg/kg ni povzročil nikakršnih motenj plodnosti, le od odmerka odvisno povečanje pogostnosti resorpcije ploda.

Kot za druge salicilate vključno z acetilsalicilno kislino so tudi za salicilno kislino raziskave pokazale, da je pri podganah teratogena in embriotoksična. Študije za ovrednotenje učinka salicilne kisline na plodnost pri njeni lokalni uporabi niso bile opravljene. Salicilna kislina na splošno ne šteje za genotoksično. Njene kancerogenosti po dermalni uporabi sicer še niso testirali v dolgoročnih študijah pri živalih, vendar njena molekula nima strukturnih lastnosti, ki so sicer značilne za mutagene ali kancerogene molekule.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

tekoči parafin,
beli vazelin

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25° C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Diprosalic mazilo je pakirano v škatli z aluminijasto tubo po 50 g. Tuba je z notranje strani prevlečena z epoksidom in zaprta s trdo polietilensko navojno zaporko.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o., Šmartinska cesta 140, 1000 Ljubljana, Slovenija

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJA ZA PROMET

H/94/00480/004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 30. 9. 1994
Datum zadnjega podaljšanja: 2. 2. 2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

9.5.2017